

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-34731

(43) 公開日 平成8年(1996)2月6日

(51) Int.Cl. <sup>9</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/435	ACP AED			
9/06	G			
9/70	3 4 1			
47/10	E			

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平6-174343

(22) 出願日 平成6年(1994)7月26日

(71) 出願人 392023511

株式会社ティ・ティ・エス技術研究所  
東京都中央区日本橋浜町二丁目35番7号

(72) 発明者 森本 雍憲

埼玉県坂戸市西坂戸4丁目7番22号

(72) 発明者 杉林 堅次

埼玉県坂戸市西坂戸4丁目9番22号

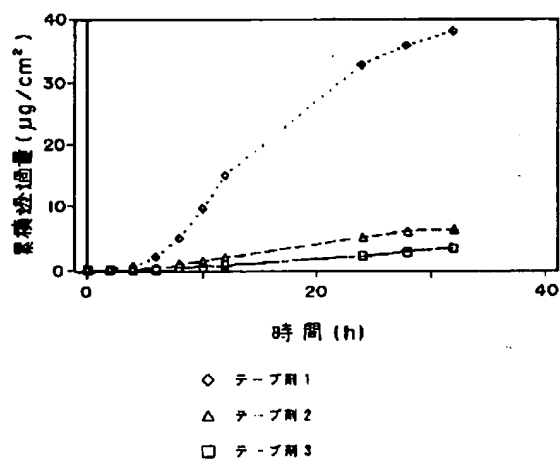
(74) 代理人 弁理士 江崎 光史 (外3名)

(54) 【発明の名称】 グラニセトロン含有経皮吸収型製剤

(57) 【要約】

【目的】 グラニセトロンの十分な経皮吸収が達成され、有効血中濃度の優れた持続性を発揮する経皮吸収型製剤を得る。

【構成】 有効成分としてグラニセトロン、またはその薬学的に妥当な塩および経皮吸収促進剤を含む経皮吸収型製剤。



(2)

特開平 8-34731

1

2

## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 有効成分としてグラニセトロン、またはその薬学的に妥当な塩および経皮吸収促進剤を含む経皮吸収型製剤。

【請求項 2】 経皮吸収促進剤が、炭素原子数 1~20 の一価または多価のアルコール、炭素原子数 2~20 の脂肪酸、炭素原子数 2~20 の脂肪酸と炭素原子数 1~20 の一価または多価のアルコールとのエステル、尿素類、ピロリドン誘導体、環状モノテルペン、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン、シクロデキストリン、チオグリコール酸カルシウムからなる群から選択される 1 種または 2 種以上である、請求項 1 記載の経皮吸収型製剤。

【請求項 3】 グラニセトロン製の剤中の濃度が、0.01~50 重量%であり、経皮吸収促進剤の剤中の濃度が、0.01~99.99 重量%である、請求項 1 または 2 記載の経皮吸収型製剤。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、グラニセトロン、またはその薬学的に妥当な塩を有効成分として含有する新規な経皮吸収型製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 グラニセトロン〔化学名:1-methyl-N-(endo-9-methyl-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl)-1H-indazole-3-carboxamide〕は 5-HT<sub>3</sub> 受容体の選択的拮抗剤である。これは求心性の腹部迷走神経末端に存在する 5-HT<sub>3</sub> 受容体を遮断することによって、特に抗悪性腫瘍剤投与により誘発される悪心・嘔吐を抑制する優れた効果を発揮する有用な医薬化合物であり、現在その塩酸塩の注射剤が広く用いられているが、これまでのところグラニセトロン製の経皮吸収型製剤は未だ知られていない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 グラニセトロンは癌患者に抗悪性腫瘍剤を投与した時にしばしばみられる悪心・嘔吐の抑制を目的として適用されている。このためグラニセトロンは体の不自由な患者を対象として適用されることが多く、従って患者自身による経口投与が困難であり、介護者に負担がかかる。また、注射による投与は患者に苦痛を与え、クオリティ・オブ・ライフ (QOL) の妨げになる。グラニセトロンは、その目的上、長期間連続して投与することが必要であるが、経口投与や注射剤では、このような問題が連続的に生じることになるので、患者に苦痛を与えることなく簡便に投与でき、しかも 1 回の投与で有効血中濃度が長期間持続する剤形の開発が望まれ、このような剤形として、経皮吸収型製剤が考えられた。

【0004】 経皮吸収型製剤には、一般に次のような利点がある。すなわち、a) 投与および投与の中止が簡便

である、b) 長時間にわたって一定の血中濃度が持続する、c) 最高血中濃度の低下により副作用を回避することができる、d) 肝初回通過効果を回避できて薬物の生物学的利用率を高めることができる。

【0005】 従って、本発明は、グラニセトロン製の経皮吸収型製剤、特にグラニセトロン製の基剤からの放出性および皮膚透過性が高く、それによって有効血中濃度を長期間持続できる経皮吸収型製剤を提供することを目的とする。

【0006】

【課題を解決するための手段】 本発明者は、上記課題を解決するために種々研究を重ねた結果、以下に示すような経皮吸収促進剤を用いると、グラニセトロン製の十分な経皮吸収が達成され、有効血中濃度の優れた持続性を発揮する経皮吸収型製剤が得られることを見出して本発明を完成した。

【0007】 すなわち、本発明は、有効成分としてグラニセトロン、またはその薬学的に妥当な塩および経皮吸収促進剤を含む経皮吸収型製剤に係るものである。

【0008】 さらに好ましくは、本発明は、有効成分としてグラニセトロン、またはその薬学的に妥当な塩および、炭素原子数 1~20 の一価または多価のアルコール、炭素原子数 2~20 の脂肪酸、炭素原子数 2~20 の脂肪酸と炭素原子数 1~20 の一価または多価のアルコールとのエステル、尿素類、ピロリドン誘導体、環状モノテルペン、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン、シクロデキストリン、チオグリコール酸カルシウムから選択される 1 種または 2 種以上の経皮吸収促進剤を含む経皮吸収型製剤に係るものである。

【0009】 本発明において、経皮吸収型製剤の剤形は特に限定されず、例えば軟膏剤、クリーム剤、液剤、ローション剤、リニメント剤、パップ剤、プラスター剤、パッチ剤、ゲル剤、硬膏剤またはテープ剤を挙げることができる。

【0010】 本発明の製剤において、有効成分であるグラニセトロンは遊離型であっても、その薬学的に妥当な塩、例えば塩酸塩、硫酸塩、臭化水素塩、硝酸塩、リン酸塩などの無機酸付加塩またはナトリウム塩、カリウム塩などの無機塩基付加塩、さらに酢酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、シュウ酸塩などの有機酸付加塩の形にあってもよい。

【0011】 本発明において、有効成分であるグラニセトロン製の剤中の濃度は、剤形や基剤成分などにより左右されるが、一般に 0.01~50 重量%、好ましくは 0.1~20 重量%、特に 0.2~10 重量%である。

【0012】 本発明において、経皮吸収促進剤としては、通常、経皮吸収型製剤に使用されるものを使用できるが、好ましくは、炭素原子数 1~20 の一価または多価のアルコール、炭素原子数 2~20 の脂肪酸、炭素原子数 2~20 の脂肪酸と炭素原子数 1~20 の一価また

(3)

特開平8-34731

3

は多価のアルコールとのエステル、尿素類、ピロリドン誘導体、環状モノテルペン、1-ドデシルアザシクロヘブタン-2-オン、シクロデキストリン、チオグリコール酸カルシウムが挙げられる。

【0013】炭素原子数1~20の一価または多価のアルコールとしては、例えば、メチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール、ヘプチルアルコール、オクチルアルコール、カプリルアルコール、ノニルアルコール、デシルアルコール、ウンデシルアルコール、ラウリルアルコール、トリデシルアルコール、ミリスチルアルコール、ペンタデシルアルコール、セチルアルコール、ヘキサデシルアルコール、ヘプタデシルアルコール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール、ノナデシルアルコール、エイコシルアルコール、エチレングリコール、プロピレングリコール、1,3-ブタンジオール、グリセリンが挙げられる。これらの中で、エチルアルコール、オクチルアルコール、ノニルアルコール、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、オレイルアルコール、プロピレングリコール、1,3-ブタンジオールまたはグリセリンが好ましく、特にラウリルアルコールまたはプロピレングリコールが好ましい。

【0014】炭素原子数2~20の脂肪酸としては、例えば、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、カプロン酸、エナント酸、カプリル酸、ペラルゴン酸、カプリン酸、ラウリル酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、安息香酸、サリチル酸、乳酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸またはフタル酸が挙げられる。これらの中で、乳酸、フマル酸、マレイン酸、ラウリル酸またはミリスチン酸が好ましく、特に乳酸、マレイン酸またはミリスチン酸が好ましい。

【0015】炭素原子数2~20の脂肪酸と炭素原子数1~20の一価または多価のアルコールとのエステルとしては、例えば、乳酸ミリスチル、乳酸セチル、乳酸ラウリル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチルまたはミリスチン酸ミリスチルが挙げられる。これらの中で、乳酸ミリスチル、乳酸セチル、ミリスチン酸ミリスチルまたはミリスチン酸イソプロピルが好ましく、特にミリスチン酸イソプロピルまたは乳酸セチルが好ましい。

【0016】尿素類としては、例えば尿素またはチオ尿素が挙げられ、この中尿素が好ましい。ピロリドン誘導体としては、例えば2-ピロリドン、1-メチル-2-ピロリドン、5-メチル-2-ピロリドン、1,5-ジメチルピロリドンまたは1-エチルピロリドンが挙げられ、この中1-メチル-2-ピロリドンが好ましい。

【0017】環状モノテルペンとしては、メントールまたはリモネンが挙げられる。この中、メントールは、グラニセトロン

4

の経皮吸収促進作用の他に鎮痛作用、局所麻酔作用および止痒作用などの好ましい作用を有するので、好ましい。メントールは、天然ペパーミントまたは他のミンノイルから得られたものであっても、あるいは合成されたものであってもよい。

【0018】上記の経皮吸収促進剤は単独でも組み合わせても使用できるが、多価アルコールを単独または2種以上組み合わせて、またはメントールを単独、あるいは多価アルコールとメントールを組み合わせて使用するのが好ましい。特に水を含む剤形の場合、多価アルコールを単独または2種以上組み合わせて、またはメントールを単独、あるいは多価アルコールとメントールを組み合わせて使用するのが好ましい。

【0019】本発明において、経皮吸収促進剤の製剤中の濃度は、剤形や基剤などにより左右されるが、一般に約0.01~99.99重量%、好ましくは0.1~50重量%、特に約0.5~30重量%である。

【0020】本発明の製剤は、必要に応じてさらに基剤、補助剤および/または添加剤を含むことができる。基剤としては、本発明の経皮吸収製剤の剤形に応じて、この技術分野で通常使用される基剤が使用される。例えば、本発明の経皮吸収製剤を軟膏剤またはクリーム剤とする場合には、基剤としては油脂性基剤または乳剤性基剤が使用され得る。

【0021】油脂性基剤としては、例えば炭化水素、高級アルコール、グリコール類、高級脂肪酸、高級脂肪酸エステル、植物油または動物油を使用できる。炭化水素としては、例えば炭素原子数12~32の炭化水素、具体的には種々の炭化水素の混合物である流動パラフィン、分枝状パラフィン、固形パラフィン、白色ワセリンなどを挙げることができ、この中、流動パラフィンまたは白色ワセリンが好ましい。

【0022】高級アルコールとしては、例えばラウリルアルコール、トリデシルアルコール、ミリスチルアルコール、ペンタデシルアルコール、セチルアルコール、ヘキサデシルアルコール、ヘプタデシルアルコール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール、ノナデシルアルコール、エイコシルアルコール、セリルアルコール、メリシルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコールなどを挙げることができ、この中、セチルアルコールまたはステアリルアルコールが好ましい。

【0023】グリコール類としては、エチレングリコール、プロピレングリコール、トリメチレングリコール、1,3-ブタンジオール、ポリエチレングリコールなどが挙げられ、この中プロピレングリコール、1,3-ブタンジオールまたはポリエチレングリコールが好ましい。また、ポリエチレングリコールを主成分とする基剤、例えばマクロゴール400のような低重合度のポリエチレングリコールとマクロゴール4000のような高重合度のポリエチレングリコールとを適当な比率で混合したものも軟膏剤の基剤として好適に使用することがで

(4)

特開平8-34731

5

きる。

【0024】高級脂肪酸としては、例えば炭素原子数6～32の飽和または不飽和脂肪酸、具体的には例えばカブロン酸、エナント酸、カプリル酸、ペラルゴン酸、カプリン酸、ウンデシル酸、ラウリル酸、トリデシル酸、ミリスチン酸、ペンタデシル酸、パルミチン酸、ヘプタデシル酸、ステアリン酸、オレイン酸、ノナデカンサ、アラキドン酸、リノール酸、リノレン酸、ベヘン酸、リグノセリン酸、セロチン酸、ヘプタコサン酸、モンタン酸、メリシン酸、ラクセル酸、エライジン酸、ブラシジン酸などが挙げられ、この中、ミリスチン酸またはオレイン酸が好ましい。

【0025】高級脂肪酸エステルとしては、例えば(A)炭素原子数10～32の脂肪酸エステルと炭素原子数14～32の脂肪族一価アルコールとのエステルあるいは(B)炭素原子数10～22の飽和または不飽和脂肪酸とグリセリンとのエステルまたはそれらの水素添加物が挙げられる。

【0026】(A)のエステルとしては例えば、パルミチン酸ミリスチル、ステアリン酸ステアリル、ミリスチン酸ミリスチル、リグノセリン酸セリル、セロチン酸ラクセル、ラクセル酸ラクセル、などの脂肪酸エステル、ラノリン、蜜蝋、鯨蝋、セミック蝋などの動物由来の天然蝋、カルナウバ蝋、カンデリラ蝋などの植物由来の天然蝋が挙げられる。

【0027】(B)のエステルとしては例えば、グリセリルモノラウレート、グリセリルモノミリステート、グリセリルモノステアレート、グリセリルモノオレート、グリエセリルジラウレート、グリセリルジミリテート、グリセリルジステアレート、グリセリルトリラウレート、グリセリルトリミリステート、グリセリルトリステアレートなどが挙げられ、この内、グリセリルモノラウレート、グリセリルモノミリステートまたはグリセリルモノオレートが好ましい。

【0028】植物油としては例えば、ヒマシ油、オリーブ油、ダイズ油、ゴマ油、ヘントウ油、サフラワー油、綿実油またはテレピン油、あるいはこれらに水素添加した植物油脂類が挙げられ、この中、ヒマシ油、オリーブ油、ダイズ油、ゴマ油または綿実油が好ましい。動物油としては、ミンク油、卵黄油、スクラワン、スクワレンなどが挙げられる。

【0029】油脂性基剤としてはさらにラノリン誘導体も使用できる。これらの基剤は、単独または二種以上混合して使用できる。乳剤性基剤としては、O/W型基剤、W/O型基剤または懸濁性基剤が挙げられる。

【0030】O/W型基剤としては、界面活性剤の存在または非存在の下に、ラノリン、プロピレングリコール、ステアリルアルコール、ワセリン、シリコン油、流動パラフィン、グリセリルモノステアレートなどの成分を水相中に乳化・分散させたクリームが挙げられる。W

6

／O型基剤としては、ワセリン、高級脂肪族アルコール、流動パラフィンなどの成分に、親水基をあまり持たない非イオン性界面活性剤の存在下に、水を加えて乳化・分散させたものが挙げられる。懸濁性基剤としては、水にデンプン、グリセリン、高粘度カルボキシメチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロースなどの懸濁化剤を加えてゲル状にした水性基剤が挙げられる。

【0031】本発明の経皮吸収製剤を液剤とする場合には、基剤として水などが使用され得る。本発明の経皮吸収製剤をローション剤とする場合には、懸濁型、乳剤型または溶液型のいずれのタイプのローション剤とすることもでき、懸濁型ローション剤とする場合には、基剤として、ゴム類、セルロース類、粘度類などの懸濁化剤と水との混合物が使用され得る。

【0032】ゴム類としては、例えば、アルギン酸ナトリウム、アラビアゴム、ペクチン、トラガントゴムなどが挙げられ、セルロース類としては、例えば、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロースまたはヒドロキシエチルデンプンが挙げられる。粘度剤としては、例えば、ベントナイトまたはビーガムHVが挙げられる。

【0033】乳化型ローションとする場合には、基剤として、水に、脂肪酸、高級アルコールなどの油性物質を乳化させたものが使用され得る。溶液型ローション剤とする場合には、基剤として、水、アルコールなどが使用され得る。

【0034】本発明の経皮吸収製剤をリニメント剤とする場合には、基剤として、例えばオリーブ油、ダイズ油、ゴマ油、ヘントウ油、綿実油、テレピン油などの植物油類、エチルアルコール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコールなどのアルコール類あるいはアルコール類と水との混合物などが使用される。

【0035】本発明の経皮吸収製剤をパップ剤とする場合には、基剤として、ポリアクリル酸またはその塩、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロースなどの水溶性高分子またはその架橋体を使用される。また、これらの水溶性高分子をミョウバン、硫酸アルミニウム、塩化アルミニウム、水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウムまたは水酸化カルシウムなどの多価金属塩によって架橋させたもの、あるいは、水溶性高分子に放射線照射のような物理的処理を施して架橋させたもの、さらには、凍結解凍処理によって架橋させたものなどが使用される。パップ剤は支持体上に置かれていることもでき、支持体としては例えば不織布が使用される。

【0036】本発明をゲル剤とする場合には、基剤として、例えば、ポリアクリル酸またはその塩、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースまたはその塩、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドンなどの水溶性

(5)

特開平8-34731

7

高分子またはその架橋体を、硫酸アルミニウム、水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、塩化アルミニウムなどの多価金属塩を用いて架橋してゲル化させるか、あるいはジイソプロパノールアミン、トリエチルアミン、トリエタノールアミン、トリアミルアミンなどを用いてpHを調整してゲル化させたものが使用される。

【0037】本発明をプラスター剤、パッチ剤、硬膏剤またはテープ剤とする場合には、支持体、弾性体、粘着付与剤、軟化剤、老化防止剤、充填剤、架橋剤、剥離処理剤などの製剤を構成する成分が必要であり、これらの成分としては通常使用されている成分が使用され得る。支持体としては、例えば、ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリカーボネート、ポリウレタンなどからなるフィルム、不織布などが使用できる。弾性体としては、天然ゴム、SBS、ブチルゴム、ポリイソブチレン、ポリビニルアルキルエーテル、ポリ(メタ)アクリレート、ポリウレタン、ポリアミド、エチレン-酢酸ビニル共重合体、アクリル酸、アクリル酸エステル-アクリル酸共重合体、ジメチルポリシロキサン、ポリイソブレンゴム、スチレン-イソブレン-スチレンブロック重合体ゴム、スチレンブタジエンゴム、ポリイソブチレン、ブチレンゴムなどが使用できる。粘着付与剤としては、弾性体と相溶性であるものが好ましく、例えば、ポリテルペン樹脂、ロジンもしくはそのエステルまたはフェノール性樹脂が挙げられる。これらの成分は必要に応じて使用され、それぞれ単独でまたは二種以上組み合わせて使用され得る。

【0038】本発明の経皮吸収製剤には、さらに、必要に応じて、保存料、着香料、さらには乳化剤、分散剤、湿潤剤、pH調整剤、安定剤、防腐剤、懸濁剤などの補助剤または添加剤を含有させることもでき、これらの補助剤または添加剤としては、それぞれ、製剤技術の分野で通常使用されるものであればいずれをも使用できる。

【0039】保存料としては、例えば、パラオキシ安息香酸、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、クロロブタノールまたはベンジルアルコールが挙げられる。乳化剤としては、基剤に水を含む剤形、例えば水を含有する液剤、ローション剤、パップ剤または軟膏剤においては、W/OまたはO/W型乳化剤が好適に使用される。pH調整剤としては、例えば、塩酸、硫酸、臭化水素酸、リン酸などの無機酸、酢酸、コハク酸、フマル酸、リンゴ酸、シュウ酸、乳酸、グルタル酸、サリチル酸、酒石酸などの有機酸、またはこれらの塩が挙げられる。

【0040】本発明の経皮吸収製剤は、常法により製造

8

することができる。例えば、軟膏剤、クリーム剤、パップ剤またはゲル剤とする場合には、それぞれの剤形に応じて、必要な基剤原料を練合、乳化、懸濁または溶解させて基剤を製造した後、グラニセトロンならびに必要な補助剤および添加剤を添加して、通常使用される混合機、例えばスクリーミキサー、ホモジナイザー、ニーダーまたはロールミル中で混合することによって製造され得る。

【0041】リニメント剤とする場合には、基剤に、グラニセトロンを溶解させ、さらに必要な補助剤および添加剤を添加して混合することによって製造され得る。プラスター剤、パッチ剤、硬膏剤またはテープ剤は、ホットメルト法、溶液法、熱圧法などの常法により製造できる。例えば、ホットメルト法による場合には、弾性体として、特に高温で流動性を持つようなブロックポリマー、例えば、スチレン-イソブレン-スチレン、スチレン-ブタジエン-スチレン、スチレン-エチレン-ブチレン-スチレンまたはエチレン酢酸ビニルが使用され、このような弾性体と、その他の必要な成分とを混合し、混合物を高温で熔融してグラニセトロンを均質に混合させ、支持体上に塗工することによって製造され得る。また、溶液法による場合には、基剤をクロロホルム、酢酸エチル、ヘキサン、メチルエチルケトンなどの有機溶剤に溶かし、これにグラニセトロンおよびその他の必要な成分を添加し、これらの成分を均質に溶解または分散させ、アプリーケーターを用いて支持体上に塗工することにより製造され得る。熱圧法による場合には、グラニセトロンおよびその他の必要な成分をロール機などで均質になるまで練り合わせ、得られた混合物を、熱および圧を加えたカレンダーを使用して剥離紙上に均一の厚みとなるように塗布して、剥離紙上にグラニセトロン含有層を形成し、これを支持体表面に積層、密着させることにより製造される。

【0042】液剤、ローション剤とする場合には、水に、種々の基剤成分を添加し、混合・攪拌した後、グラニセトロンおよびその他の必要な成分を加えて混合することにより製造され得る。

【0043】

【実施例】本発明を実施例を用いてさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されない。

【0044】実施例1

表1に示す重量比でアミノアルキルメタアクリレートコポリマーの水溶液(プラストイドE35L、Roehm Pharma社製)、1-メントールおよび塩酸グラニセトロンを合わせて均質になるまでよく攪拌して混合溶液1~3を得た。

【0045】

表1

混合溶液

1

2

3

(6)

特開平8-34731

9	10
アミノアルキルメタアクリレート コポリマーの水溶液	98.5 98.745 99.945
1-メントール	1.2 1.2 0
塩酸グラニセトロン	0.3 0.055 0.055

次にガラス板上にバックングレイヤーとしてPETフィルムを用意し、その上に適量の上記混合溶液1~3をそれぞれ滴下し、アプリケーター(10. ML八幡精機製作所製)を用いて素早く塗工して塩酸グラニセトロン含有層をフィルム上に形成した。次にPETフィルムをガラス板から外し、60℃で30分間乾燥後、リリースレイヤーとしてシリコーン処理済みのPETフィルムを乾燥した塩酸グラニセトロン含有層に密着させ1 cm<sup>2</sup>あたりそれぞれ43 μg、7.86 μgおよび7.86 μgの塩酸グラニセトロンを含有するテープ剤1~3を得た。

【0046】次いで、雄性ヘアレスラット(体重180 ± 10 g)の腹部摘出皮膚を37℃の水を循環させた横\*

表2

用量(dose) (μg / kg)	40
最高血中濃度 (C <sub>max</sub> ) (ng/ml)	19.5 ± 6.1
AUC (ng · hr / ml)	3.1 ± 36.5
半減期 (T <sub>1/2</sub> ) (hr)	3.1 ± 1.2
分布容積 (Vd) (l)	196 ± 70
総クリアランス値 (CL) (ml/min)	856 ± 538

ヒト皮膚におけるグラニセトロンの皮膚透過性がヘアレスラット皮膚におけるそれと同じであると仮定して、ヘアレスラット皮膚透過試験より得られたデータと表2に示す塩酸グラニセトロンの薬物速度論パラメータを用いて、コンポリューション法により、1 cm<sup>2</sup>あたり43 μgの塩酸グラニセトロンを含む本発明テープ剤100 cm<sup>2</sup> (10 cm × 10 cm)を、体重が60 kgのヒトの皮膚に適用した時の血漿中グラニセトロン濃度を予測し、得られたヒトでの予測血漿中グラニセトロン濃度曲線を図2に示す。

【0048】対比のために塩酸グラニセトロン40 μg / kgを健康成人男性に30分にわたって静脈内点滴投与し、これを10回/6日繰り返した時の血漿中グラニセトロン濃度を図3に示す。

【0049】図2に示される結果は、図3に示される血漿中グラニセトロン量と比較しても十分薬効を期待できるレベルにある。また、皮膚適用面積を変えることによって、各疾患および各患者の状態にあわせてグラニセトロンの投与量を容易に増減できるので臨床上かなり有用である。

#### 【0050】実施例2

クロロホルムと粘着剤のスチレン-イソブレン-スチレンブロック重合体を重合比3:1の割合で加え、よく攪拌し、粘着剤のクロロホルム溶液とした。この溶液200 mgに塩酸グラニセトロン75 μgおよび乳酸セチル

\*型拡散セルに挟み、レシーバー(真皮)側に蒸留水2.8 mlを入れ、マグネチックスターラーにより攪拌し、角質側に上記テープ剤1~30.95 cm<sup>2</sup> (それぞれ40.9 μg、7.47 μg、7.47 μgの塩酸グラニセトロンを含有する)を適用し、塩酸グラニセトロン含有層をフィルム上に形成した。次にPETフィルムをガラス板から外し、40℃で30分間乾燥後、リリースレイヤーとしてシリコーン処理済みのPETフィルムを、乾燥した塩酸グラニセトロン含有層に密着させてテープ剤とした。

【0047】ここで塩酸グラニセトロンの薬物速度論パラメータを表2に示す(カイトリル注射液インタビューフォームより)。

#### 静脈内注射(単回)

6.2 mgを加えスパーテルで均質になるまで攪拌した。この時、クロロホルムが揮発しやすいので素早く操作を行なった。ガラス板上にバックングレイヤーとしてPETフィルムを用意し、その上に適量の粘着剤のクロロホルム溶液を滴下し、アプリケーター(10. ML八幡精機製作所製)を用いて素早く広げて塩酸グラニセトロン含有層をフィルム上に形成した。次にPETフィルムをガラス板から外し、40℃で30分間乾燥後、リリースレイヤーとしてシリコーン処理済みのPETフィルムを、乾燥した塩酸グラニセトロン含有層に密着させてテープ剤とした。

#### 【0051】

【発明の効果】以上説明したように、本発明によれば、グラニセトロンの基剤からの放出性、皮膚への吸収性およびそれらの有効血中濃度の持続性に優れたグラニセトロン含有経皮吸収剤が提供される。さらに、本発明のグラニセトロン含有経皮吸収型製剤によれば投与が簡便であり、かつ、投与時に患者に与えられる精神的ならびに肉体的な苦痛や不安が取り除かれると共にQOLの改善にも寄与し、臨床上有利な製剤が得られる。

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】ヘアレスラット皮膚を透過したグラニセトロンの累積量を示すグラフである。

【図2】本発明テープ剤をヒトの皮膚に適用した時のグラニセトロンの予測血漿中濃度を示すグラフである。

(7)

特開平8-34731

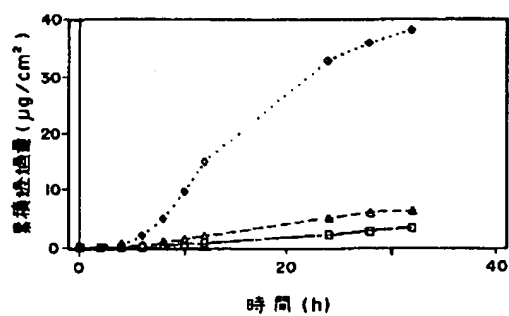
11

12

【図3】 塩酸グラニセトロン40 $\mu$ g/kgを健康成人男性に反復して静脈内点滴投与した時の血漿中グラニ

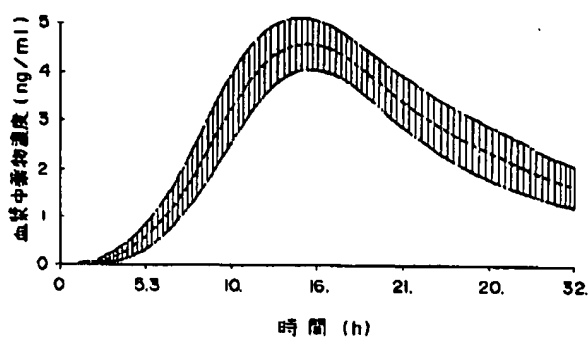
セトロン濃度を示すグラフである。

【図1】



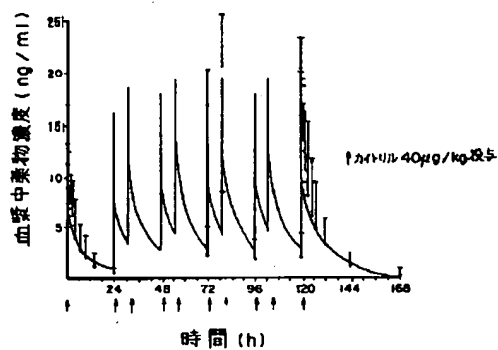
◇ テーブル1  
△ テーブル2  
□ テーブル3

【図2】



【図3】

(n=8, 平均±S.D.)



フロントページの続き

(51) Int. Cl. 6

A 61 K 47/14

識別記号

庁内整理番号

E

F I

技術表示箇所